

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1938-1939. — N° 296

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE THÉRAPEUTIQUE
DES
ORGANO-SOUFRÉS
DU TYPE SULFAMIDE

THÈSE POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ

Mention " MÉDECINE "

présentée et soutenue publiquement le lundi 5 décembre 1938

PAR

M^m Miriam GOULIAS, née ROSNAU-ERBSENHAUT

Née à KNIHININ-KOLONIA (Pologne), le 8 février 1913

Examineurs de la Thèse	{	MM. CARLES, professeur	Président.
		DUPÉRIÉ, professeur	Juges.
		MASSÉ, agrégé	
		DERVILLÉE, agrégé	

BORDEAUX
IMPRIMERIE-LIBRAIRIE DELMAS
6, Place Saint-Christoly

1938

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1938-1939. — N° 296

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE THÉRAPEUTIQUE

DES

ORGANO-SOUFRÉS DU TYPE SULFAMIDE

THÈSE POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ

Mention "MÉDECINE"

présentée et soutenue publiquement le lundi 5 décembre 1938

PAR

M^{me} Miriam GOULIAS, née ROSNAU-ERBSENHAUT

Née à KNIHININ-KOLONIA (Pologne), le 8 février 1913

Examineurs de la Thèse	{	MM. CARLES, professeur	Président.
		DUPÉRIÉ, professeur	Juges.
		MASSÉ, agrégé	
		DERVILLÉE, agrégé	

BORDEAUX

IMPRIMERIE-LIBRAIRIE DELMAS

6, Place Saint-Christoly

1938

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYEN : M. MAURIAC.

ASSESSEUR : M. LABAT.

DOYEN HONORAIRE : M. C. SIGALAS.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. POUSSEY, MOURE, RIVIÈRE, BARTHE, DENIGÈS, BEILLE, CASSAËT, CHAVANNAZ, PACHON, C. SIGALAS, SABRAZÈS, BÉGOUIN, DUPOUY.

PROFESSEURS :

	MM.		MM.
Clinique médicale	MAURIAC.	Zoologie et parasitologie	MANDOUL.
id.	DUPÉRIÉ.	Médecine expérimentale	AUBERTIN.
Clinique chirurgicale et gynécologique	GUYOT.	Clinique ophtalmologique	TEULIÈRES.
Clinique chirurgicale	PAPIN.	Clinique chirur. infantile et orthopédie	ROCHER.
Pathologie et thérapeutique générales	CARLES.	Clinique méd. des maladies des enfants	CRUCHET.
Clinique d'accouchements	ANDÉRODIAS.	Chimie biologique et médicale	MACHEBOEUF.
Anatomie pathol. et microscopie clinique	DAMADE.	Physique médicale et pharmaceutique	WANGERMEZ.
Anatomie	VILLEMIN.	Médec. coloniale et clin. des mal. exotiques	BONNIN.
Anatomie générale et histologie	G. DUBREUIL.	Clinique des malad. cutanées et syphilitiques	PETGES.
Hygiène	LEURET.	Clinique des maladies des voies urinaires	DUVERGEY.
Médecine légale et déontologie	LANDE.	Clinique des malad. nerveuses et mentales	ABADIE.
Electroradiologie et clin. d'électricité méd.	RÉCHOU.	Clinique d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN.
Chimie	CHELLE.	Toxicologie et hygiène appliquée	LABAT.
Botanique et matière médicale	GOLSE.	Hydrologie thérapeutique et climatologie	GREYX.
Pharmacie	VITTE.	Clinique odonto-stomatologique	DUBECQ.
Physiologie	FABRE.		

MM. LACOSTE (Histologie). PERY (Obstétrique). PERRÈNS (Maladies mentales). R. SIGALAS (Parasitologie et sciences naturelles). JEANNENEY (Chirurgie générale).

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.		MM.
Anatomie	DUFOUR.	Chirurgie générale	LOUBAT.
id.		id.	MASSÉ.
Physiologie	N.	id.	DARGET.
Médecine générale	PIÉCHAUD.	id.	N.
id.	DELMAS-MARSALET.	Obstétrique	RIVIÈRE.
id.	DE GRAILLY.	Ophtalmologie	BEAUVIEUX.
id.	FONTAN.	Oto-rhino-laryngologie	DESPONS.
id.	BROUSTET.	Dermatologie et syphiligraphie	JOULIA.
id.	DERVILLÉE.	Physique médicale	N.
id.	N.	Chimie générale pharmaceut. et toxicologie	N.
Chirurgie générale	CHARRIER.		

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.		MM.
Anatomie	J. BEAUVIEUX.	Physique médicale et pharmaceut.	AURIAU.
Physiologie	PETITEAU.	Médecine légale	DERVILLÉE.
Médecine opératoire	JEANNENEY.	Urologie	DARGET.
Accouchements	RIVIÈRE.	Botanique	GIRARD.
Pathologie médicale	DELMAS-MARSALET.	Bactériologie	MOUREAU.
Puériculture	FAUGÈRE.	Législation pharmaceutique	POPLAWSKI.
Pharmacie galénique	MESNARD.	Chimie minérale	CASTAGNOU.
Zoologie et parasitologie	R. SIGALAS.		

Ophtalmologie MM. CABANNES (en congé).
Orthopédie chez l'adulte, pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes. N.

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MA MERE

A LA MEMOIRE DE MON BEAU-PERE

LOUIS GOULIAS

MORT POUR LA FRANCE

A MON PERE

Dont la vigilante affection fut toujours
pour moi le plus précieux des soutiens.

A MON MARI

Avec toute ma tendresse.

A MON FRERE

A TOUS LES MIENS

A TOUS MES AMIS

ET EN PARTICULIER

A MONSIEUR ET MADAME LÉON COURNOU

Qui furent et restent les meilleurs
d'entre eux.

A MON JURY DE THESE

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. CARLES

Professeur de Pathologie et de Thérapeutique générales,

Médecin des Hôpitaux,

Chevalier de la Légion d'honneur,

Officier de l'Instruction publique.

Nous le remercions très respectueusement du grand honneur qu'il nous a fait en acceptant la présidence de cette thèse et lui en exprimons toute notre gratitude.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE THÉRAPEUTIQUE
DES
ORGANO-SOUFRÉS
DU TYPE SULFAMIDE

INTRODUCTION

Il y a un an, M. le Professeur Carles, auquel nous avons demandé de nous indiquer un sujet de thèse, nous a fait l'honneur de nous confier l'entreprise d'une étude bibliographique ayant trait à l'ensemble des connaissances actuelles sur les organo-soufrés du type sulfamide.

Nous avons donc porté une particulière attention aux publications étrangères, et nous avons constaté la part importante de l'apport français dans cette intéressante question.

Il nous a été impossible d'établir une synthèse claire et simple de toute la question. Les recherches sont encore trop embryonnaires pour permettre une telle ambition.

Néanmoins, chaque fois que la chose a été possible, nous avons systématisé ce qui pouvait l'être, et nous avons tiré des conclusions résultant du rapprochement d'idées et de constatations de différents auteurs.

HISTORIQUE

Dès 1913, le bactériologiste polonais Eisenberg démontre que la chrysoïdine en solution au millième arrête le développement des germes à Gram négatif, et que, pour arrêter le développement des germes à Gram positif, il suffit d'une solution au dix-millième.

En 1932, deux Allemands, Klarer et Mietsch, font la synthèse de la sulfamido-chrysoïdine, qu'ils appellent Prontosil, et dont le nom chimique exact est : chlorhydrate de 4-sulfonamide-2-4-diamino-azobenzol.

En 1933, un médecin allemand, Gérard Domagk, expérimente la sulfamido-chrysoïdine sur des souris atteintes d'infection streptococcique. Il obtient de très bons résultats dans les streptococcies, moins bons dans les pneumococcies et staphylococcies, nuls dans les infections à autres germes.

Le Prontosil fut connu en France sous le nom de Rubiazol.

Après les premiers essais de Domagk, de nombreux auteurs anglais, français et allemands vinrent apporter leur confirmation à l'action thérapeutique de la sulfamido-chrysoïdine.

Weese et Hecht soulignent la grande innocuité de ce produit pour l'organisme.

En juin 1933, Levaditi et Vaisman reprennent les expériences de Domagk.

On croyait jusqu'alors que c'était la fonction azoïque, colorée, qui était active dans le traitement des streptococcies expérimentales. J. et Mme J. Tréfouel, F. Nitti et D. Bovet, démontrent quelques mois plus tard, dans le laboratoire du Professeur Fourneau, que l'activité du chlorhydrate de sulfamido-chrysoïdine (Prontosil, Rubiazol primitif) est indépendante du pouvoir colorant du produit, c'est-à-dire de sa fonction azoïque, et que c'est au noyau para-amino-phényl-

sulfamide qu'il faut attribuer l'activité thérapeutique. Cette para-amino-phényl-sulfamide est encore appelée 1462-F, ou sulfanilamide, ou sulfamide, ou sulfonamide.

On supposa alors, logiquement, que la sulfamido-chrysoïdine n'est active dans l'organisme que parce qu'elle libère de la sulfanilamide en se réduisant.

En faveur de cette réduction, Colebrook, Buttle et O'Meara, auteurs américains, ont apporté, en décembre 1936, plusieurs arguments de valeur. La sulfamido-chrysoïdine (Rubiazol) n'a aucune vertu antistreptococcique *in vitro*; il n'en est pas de même pour le sulfamide (1462-F), qui, dans les mêmes conditions, en présence de streptocoques en petit nombre, a une fonction nettement bactéricide. Or, si l'on réduit *in vitro* la sulfamido-chrysoïdine (Prontosil ou Rubiazol-I), on libère du sulfamide (1462-F), et l'ensemble devient bactéricide. De plus, le sang de malades ayant reçu du Prontosil ou du Rubiazol est bactéricide *in vitro*; le sulfamide peut être dosé dans les urines et le sang des individus ayant absorbé l'un de ces produits : ce dernier point fut démontré par un auteur américain, A. Fuller, en 1937.

Un peu auparavant, en 1936, Pierre Gley et André Girard modifient par carboxylation le Rubiazol primitif et aboutissent au Rubiazol actuel (Rubiazol-III), ou carboxy-sulfamido-chrysoïdine, qui, selon eux, est, de tous les corps azoïques connus et expérimentés, celui qui possède l'activité maxima. Ils tentent de démontrer en outre que, contrairement aux résultats expérimentaux de Fuller, le Rubiazol possède une activité propre qui ne peut être attribuée à un dédoublement du colorant dans l'organisme (*Presse médicale*, 11 nov. 1936).

Mais la vogue est alors aux dérivés incolores. Les expériences se succèdent sans discontinuer. Elles s'appliquent au streptocoque, au méningocoque, au staphylocoque, aux bacilles typhiques et aux pasteurella, aux gonocoques, et les résultats sont dans l'ensemble déclarés bons.

En octobre 1937, R. Martin et A. Delaunay obtiennent des

résultats remarquables par l'emploi du 1162-F dans les méningites purulentes à streptocoques. De même le traitement des méningites cérébro-spinales du nourrisson semble recevoir, avec le sulfamide, un apport thérapeutique précieux.

Puis les Américains essaient les premiers les dérivés incolores dans le traitement de la blennorragie. Dees et Colston, Reuter, publient d'impressionnantes statistiques. Mais déjà on parle d'intolérance, d'incidents, d'accidents. On publie quelques cas mortels. On cherche alors à mettre au point des dérivés moins toxiques.

Dans les laboratoires du Professeur Fourneau, M. et Mme Trefouel, Nitti et Bovet créent le 1399-F; puis on préconise le DB-90 Bayer (Ulirone), le 62-G, la Septazine et la Soluseptazine.

Mais la période d'enthousiasme total et complet est passée. Southworth, en février 1937, remarque chez deux de ses malades des signes cliniques d'acidose, et montre, sur 13 malades, un abaissement constant du CO_2 plasmatique. Bouchard et Lavenant, Barbelian et Garibaldi constatent chez les sujets traités une augmentation de la constante d'Ambard et une diminution de l'élimination de la phénol-sulfone-phthaléine. On cite des cas d'agranulocytose, de méthémoglobinémie, de paralysies tenaces, etc.

En mars 1938, MM. Guérin, Servantie et Destombes montrent que la R. A. est diminuée chez les sujets traités (3 g. par jour) qui travaillent, peu modifiée chez ceux qui restent au repos. Dès lors, les publications s'amoncellent.

Signalons, enfin, en juillet 1938, la thèse de notre condisciple et camarade, le Docteur Destombes, dont les conclusions reflètent plus de méfiance que d'enthousiasme.

COMPOSITION CHIMIQUE

ETUDE EXPERIMENTALE — MODE D'ACTION

I. — *Etude chimique.*

Les corps azoïques, très nombreux, sont caractérisés par la présence du groupement — N = N — entre deux radicaux d'hydrocarbures cycliques.

La chrysoïdine, découverte en 1875 par Caro, dont la formule est : $\text{C}^6\text{H}^3 \text{— N = N — C}^6\text{H}^3 \text{— NH}^2 \text{— NH}^2 \text{— HCl}$ (chlorhydrate de diamino-azo-benzène), et qui présente la propriété d'absorber les rayons actiniques, se transforme, par l'adjonction d'un groupe sulfamide ($\text{SO}^2 \text{— NH}^2$), en chlorhydrate de 4-sulfamido-2-4-diamino-azobenzène, c'est-à-dire en Prontosil, encore appelé Streptozan. Ce corps se présente sous la forme d'une poudre, de ton jaune orangé, dont le point de fusion est de 251° à 274° , légèrement soluble dans l'eau, à 0,25 %, surtout après un chauffage préalable.

Voisins du Prontosil, il existe tout une nouvelle classe de composés diazoïques qui possèdent deux groupements amine dans l'un des noyaux, et la fonction sulfamide dans l'autre. Le chlorhydrate de sulfamido-chrysoïdine, ou Rubiazol-I, possède à peu près les mêmes propriétés physiques que le Prontosil : c'est une poudre rouge, bien cristallisée, soluble dans la proportion de 2 g. 50 par litre d'eau, assez soluble dans l'alcool et l'acétone, et dont le point de fusion est à 243° .

Le Rubiazol actuel est l'acide sulfamido-phényl-azo-diamino-benzoïque, ou carboxy-sulfamido-chrysoïdine; il correspond à la formule suivante : $\text{NH}^2\text{SO}^2 \text{— C}^6\text{H}^4 \text{— N = NC}^6\text{H}^2 \text{— NH}^2 \text{— NH}^2 \text{— COOH}$.

Tous ces corps azoïques sulfamidés sont colorés, et leur coloration est liée à la présence du groupement azoïque. La fonction sulfamide, au contraire, n'est pas colorée : les sulfamides, non azoïques, sont des corps blancs.

Parmi ces sulfamides, le para-amino-phényl-sulfamide, ou 1162, répond à la formule suivante : $\text{NH}_2\text{SO}_2 - \text{C}_6\text{H}_4\text{NH}_2$, le groupe sulfamide NH_2SO_2 occupant sur le noyau phényl la position para. Nous reparlerons d'ailleurs plus tard de l'importance de la position du groupe sulfamide en ortho, para, ou méta, sur l'activité thérapeutique du produit.

Le 1162 est soluble dans l'eau dans la proportion de 0,8 %. On l'appelle encore 1162-F (Septoplix, Lysococcine, Néo-Coccyll, etc.).

Du 1162-F dérive le benzyl-para-amino-phényl-sulfamide, ou 46 RP, ou Septazine, corps insoluble dont la formule est : $\text{SO}_2\text{NH}_2 - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{NH} - \text{CH}_2 - \text{C}_6\text{H}_5$.

Le 40 RP, ou Soluseptazine, est un dérivé plus complexe, très soluble (30 %), et que l'on peut employer par voie veineuse. Voici sa formule : $\text{NH}_2\text{SO}_2 - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{NH} - \text{CH}(\text{SO}_3\text{Na}) - \text{CH}_2 - \text{CH}(\text{SO}_3\text{Na}) - \text{C}_6\text{H}_5$.

Le 1162 est un amino-phényl-sulfamide; on a également essayé d'utiliser les nitro-phényl-sulfamides. Mais ces corps, d'activité expérimentale plus grande, sont beaucoup plus toxiques. Citons pour mémoire le para-nitro-phényl-sulfamide, ou 1000-S, qui répond à la formule $\text{NH}_2\text{SO}_2 - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{NO}_2$. Citons encore le 693, ou α (para-amino-phényl-sulfamido) pyridine.

Voisines des sulfamides sont les sulfones, dont l'activité thérapeutique est parallèle, bien qu'on n'y retrouve pas le groupe sulfamide, auquel on tend à attribuer toute l'activité thérapeutique. Le 1399-F (Rodilone) est une di(para-acétylamino-phényl)sulfone. Il est très peu soluble dans l'eau. Sa formule est la suivante : $\text{CH}_3\text{CONH} - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{SO}_2 - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{NHCOCH}_3$.

Les sulfoxydes, tel le nitro-amino-diphényl-sulfoxyde (Girard⁶²) n'est également pas un sulfamide.

Signalons enfin qu'il existe des disulfamides, tel le DB 90 (Ulirone) qui est un 4 (amino-phényl-sulfamido) phényl-diméthyl-sulfamide, de formule suivante : $\text{NH}_2 - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{SO}_2\text{NH} - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$.

Principes actifs. — Il serait inutile de poursuivre plus longtemps cette étude chimique. Néanmoins, nous pouvons déjà conclure de ce bref aperçu que, si tant est que ces produits soient tous actifs, leur activité n'est liée ni à la fonction azoïque, ni à la fonction sulfamide, puisque dans certaines variétés des corps que nous venons de passer rapidement en revue ces deux fonctions font également défaut. Mais nous remarquons que dans tous ces corps, le facteur constant et invariable, c'est la présence de soufre combiné à un noyau phényl et à des groupes aminés ou amidés.

Le problème, d'ailleurs, est plus complexe et ne se réduit pas à une donnée aussi simple. Prenons, par exemple, les trois variétés d'un même corps chimique, l'amino-phényl-sulfamide, qui, en position ortho, s'appelle le 1188-F; en position méta, le 1173-F, et en position para, le 1162-F, et comparons le pouvoir empêchant sur les moisissures de ces trois corps. Le 1188-F et le 1173-F sont inactifs; seul le 1162-F a un pouvoir antimycosique. On voit donc qu'à composition chimique presque équivalente, le déplacement d'un radical de position para en position méta ou ortho modifie l'activité biologique du corps considéré. (L'activité antimycosique *in vitro* serait d'ailleurs parallèle à l'action antistreptococcique *in vivo*.) On comprend dès lors que si la présence de soufre combiné à un noyau benzénique, et à des groupes aminés ou amidés, est à la base de l'activité du médicament, ce facteur n'est pas le seul à intervenir, et que les rapports intramoléculaires de ces divers composants jouent un rôle considérable.

II. — Toxicité expérimentale.

Nous allons maintenant étudier la toxicité expérimentale de ces divers produits. *Per os*, chez la souris, Halpern et Mayer obtiennent les résultats suivants :

1° A la dose de 1 cg., la Septazine et le 1162-F donnent une mortalité nulle, alors que la sulfamido-chrysoïdine donne une mortalité de 70 %.

2° A la dose de 5 cg., la Septazine donne une mortalité nulle; le 1162-F, une mortalité de 40 %, et la sulfamido-chrysoïdine, de 100 %.

3° A la dose de 7 cg., la Septazine ne donne toujours aucun décès, alors que les animaux ayant ingéré du 1162-F meurent dans la proportion de 70 % et que ceux qui ont reçu de la sulfamido-chrysoïdine meurent tous.

Toujours selon Halpern et Mayer, également selon Fourné et ses collaborateurs, on peut résumer la toxicité des principaux corps utilisés par voie entérale dans le tableau suivant :

1° Le 1162-F est toxique : à la dose de 5 cg. administrée à une souris de 20 g.; à la dose de 2 g. par kg. de poids chez le cobaye; à la même dose chez le lapin, à la dose de 1 g. par kg. de poids chez le chien.

2° Le chlorhydrate de sulfamido-chrysoïdine (ou Rubiazol-I, ou Prontosil) est toxique à la dose de 4 cg. pour une souris de 20 g.; à la dose de 1 g. par kg. de poids chez le cobaye; à la dose de 2 à 3 g. par kg. chez le lapin; à la dose de 25 cg. par kg. chez le chien.

3° Le 46 RP (ou Septazine) est toxique à une dose dépassant 20 cg. chez une souris de 20 g.; à la dose de 10 g. par kg. chez le cobaye; de 3 g. par kg. chez le lapin; de 2 g. par kg. chez le chien.

4° Le 40 RP (Soluseptazine) est toxique à une dose supérieure à 20 cg. chez une souris de 20 g.

5° La toxicité du 1000-S (para-nitro-phényl-sulfamide) commence à la dose de 10 cg. chez une souris de 20 g.

6° Celle du 1399-F (Rodilone) débute à 20 cg. pour une souris de 20 g.

En résumé, de tous ces corps administrés en une seule fois chez l'animal, les moins toxiques sont le 46 RP (Septazine), le 40 RP (Soluseptazine) et le 1399-F (Rodilone). Puis viennent le 1162-F, et en dernier lieu la sulfamido-chrysoïdine, de beaucoup la plus toxique. La limite de tolérance est mar-

quée chez les bêtes par l'apparition de troubles nerveux (convulsions, ataxie; raideurs).

Lorsqu'on cherche l'intoxication par doses répétées, il se produit un effet cumulatif qui abaisse le seuil de tolérance à la seconde ingestion. Si l'ingestion unique de 0 g. 50 de 1162-F par kilo d'animal ne produit pas de troubles importants, cette même dose peut être parfois mortelle dès la deuxième administration pratiquée à 24 heures d'intervalle. Il en est de même pour les autres dérivés.

Par voie parentérale, chez la souris, la dose toxique de 1162-F est seulement de 9 mg. répétée après 3 heures : au total 18 mg. L'intoxication est marquée par des phénomènes de disfonctionnement bilatéral vestibulaire, avec paralysie spasmodique (Long et Bliss).

Chez le singe, la sulfamido-chrysoïdine administrée à la dose quotidienne de 6 cg. par kg. d'animal s'est révélée parfaitement inoffensive après 12 ingestions (ces doses correspondent, chez un homme de 70 kg., à une dose quotidienne de 4 g. 20, alors que la dose quotidienne maxima préconisée n'est que de 2 g.).

Chez l'homme, selon Long et Bliss, la tolérance maxima pour le 1162-F répond à la dose de 11 cg. par kg. de poids et par jour, cette dose étant répétée pendant un mois (chez un homme de 70 kg., cela représente 7 g. 70 par jour, c'est-à-dire plus de 25 comprimés de 1162-F à 0 g. 30, alors que la dose maxima préconisée est de 16 comprimés par 24 heures).

Nous pouvons donc déduire d'ores et déjà que les doses toxiques sont assez éloignées des doses thérapeutiques les plus fortes. Nous aurons d'ailleurs l'occasion de revenir sur ce sujet à propos des accidents et incidents provoqués par les sulfamides.

Peut-on établir certains rapports entre la structure chimique des médicaments étudiés et leur toxicité ? Halpern et Mayer prennent comme base la toxicité du 1162-F et en déduisent que la combinaison avec la chrysoïdine augmente cette toxicité (Prontosil), alors que la benzylation la diminue (Septazine).

Absorption et élimination. — Le problème de l'absorption et de l'élimination des sulfamides a surtout été étudié par Marshall, Emerson et Cutting pour le 1162-F.

Le 1162-F passe très vite dans le sang, même lorsqu'il est donné uniquement par voie buccale, ce qui enlève tout intérêt à la voie parentérale ; on le retrouve aussi dans le liquide céphalo-rachidien, et il s'élimine surtout par l'urine. 80 % de la quantité ingérée passe à travers le rein, soit en nature, soit sous la forme de dérivés conjugués, dans un délai de 2 à 3 jours. En cas d'insuffisance rénale, cette élimination est plus lente. Lorsqu'on donne le produit par doses rapprochées, le taux dans le sang augmente, et on retrouve encore le produit dans le sang quelques jours après la dernière administration ; néanmoins, la majeure partie est éliminée dans les 24 heures.

Ces conditions amènent à donner de préférence une forte dose dès le début, pour entretenir ensuite le taux de concentration convenable dans les humeurs par des doses plus faibles.

Selon Long et Bliss, pour l'infection streptococcique, le taux de concentration actif serait de 10 mg. de 1162-F par 100 cm³ de sang (ce qui représente une dose de 45 à 50 cg. pour la masse totale du sang, soit moins de deux comprimés à 0 g. 30, chiffre qui nous semble un peu faible). On a cru pouvoir expliquer les échecs du médicament par l'insuffisance de sa circulation dans le sang : étant donnée la rapidité d'élimination du produit, la chose nous paraît vraisemblable.

Le 40 RP (Soluseptazine) s'élimine en majeure partie par les urines, soit en nature, soit sous forme d'amino-phénylsulfamide, et peut-être de conjugué (Dubost).

L'élimination du 46 RP (Septazine), dérivé benzylé insoluble du 1162-F est beaucoup plus faible.

La sulfamido-chrysoïdine injectée à la souris à la dose de 5 mg. pour 2 cm³ de véhicule, dose qui n'incommode nullement l'animal, détermine rapidement une coloration jaunée

des téguments, et l'apparition de l'azoïque dans les urines peut être constatée dès la première heure. Toutefois, les urines alcalines ne seraient pas colorées. Dans les urines, l'azoïque modifié par hydratation réduit la liqueur de Fehling. L'examen des coupes d'organes en congélation révèle une teinte jaune diffuse des éléments cellulaires, et parfois des granulations de teinte jaune orangé dans les leucocytes. On ne relève nulle altération des organes.

La coloration jaune des téguments est constante chez les très jeunes enfants traités par la sulfamido-chrysoïdine; chez l'adulte, elle n'apparaît qu'après emploi de doses élevées. On a observé parfois une coloration jaune du lait chez les femmes traitées au cours de la lactation. Les larmes pourraient présenter la teinte caractéristique.

Métabolisme. — Quant au métabolisme des azoïques dans l'organisme, il met aux prises deux théories parfaitement contradictoires, toutes deux étayées par des expérimentations dont les résultats sont diamétralement opposés.

D'une part, Trefouël, Mme Trefouël, Nitti et Bovet ont émis l'hypothèse que la sulfamido-chrysoïdine est décomposée dans l'organisme avec libération d'une molécule de 1162-F et d'une molécule de tri-amino-benzène; d'ailleurs, cette réduction peut être pratiquée assez facilement *in vitro*. A. Fuller, à l'appui de la thèse des auteurs français, montre que le sang des malades ayant reçu du Prontosil ou du Rubiazol est bactéricide *in vitro* (alors qu'ils ne le sont pas en nature). Cette activation ne pourrait s'expliquer que par libération de para-amino-phényl-sulfamide, produit bactéricide *in vitro*. Mais Fuller va plus loin et dose le sulfamide dans le sang et l'urine de sujets ayant absorbé de la sulfamido-chrysoïdine.

De leur côté, deux auteurs français, Gley et Girard, pensent que si une pareille décomposition peut se faire dans l'intestin, sous l'influence de fermentations bactériennes, elle ne se fait pas dans le milieu intérieur. « Nous avons constaté, écrivent-ils (*Presse méd.*, 11 nov. 1936), que les urines d'ani-

maux ayant reçu de la sulfamido-chrysoïdine par voie parentérale ne contiennent pas de corps diazotables, donc pas de para-amino-benzène-sulfamide (1162-F), ni de tri-amino-benzène. »

En jugeant impartialement ces deux thèses contradictoires, il nous semble que c'est à Gley et Girard que l'on doit donner raison. Ils ont en effet opéré par voie parentérale, c'est-à-dire qu'ils ont écarté la cause d'erreur de dissociation dans l'intestin par fermentations bactériennes, cause d'erreur dont Fuller ne semble pas avoir tenu compte.

D'ailleurs, Gley et Girard donnent d'autres arguments en faveur de leur théorie sur l'action globale de la sulfamido-chrysoïdine et de la carboxy-sulfamido-chrysoïdine. Des expériences comparatives attribuent au 1162-F et à la sulfamido-chrysoïdine le même pouvoir anti-streptococcique chez la souris, et ceci à poids moléculaire égal; ce qui revient à dire qu'une molécule de sulfamido-chrysoïdine a le même pouvoir thérapeutique qu'une molécule de para-amino-benzène-sulfamide. Des expérimentations de même ordre ont permis de montrer que la carboxy-sulfamido-chrysoïdine a un pouvoir thérapeutique double de la simple sulfamido-chrysoïdine, donc également du 1162-F. Or, la carboxy-sulfamido-chrysoïdine (Rubiazol actuel) ne peut fournir en se décomposant plus de 1162-F que la sulfamido-chrysoïdine. Il faut donc en conclure que le second noyau, non sulfamidé, de la carboxy-sulfamido-chrysoïdine double l'activité thérapeutique du noyau sulfamidé.

Mayer zu Hörste et Opitz pensent que l'absorption du Prontosil acide se fait mieux que celle du Prontosil basique. C'est pourquoi, dans les infections graves, s'il n'y a pas de résultats avec la formule ordinaire du Prontosil, ils conseillent d'ajouter VI gouttes d'HCl dilué par pilule.

Mode d'action *in vitro*. — Les dérivés colorés n'ont aucune action bactéricide *in vitro*; introduits dans un milieu de culture, ils n'entravent en rien le développement des germes; ce n'est donc pas par action antiseptique qu'ils agissent

comme les autres colorants employés en thérapeutique.

Colebrook, Buttle et O'Meara ont montré que le 1162-F possède au contraire une action bactéricide certaine *in vitro* sur le streptocoque, le pneumocoque, le gonocoque, le méningocoque, etc. Les collaborateurs du Professeur Fourneau ont montré l'action empêchante du para-amino-sulfamide sur le développement des moisissures.

Finklestone-Sayliss et Patrick remarquent que l'action bactériostatique du sulfanilamide sur le streptocoque hémolytique est précédée d'une phase de stimulation des colonies, cette stimulation étant plus visible dans une culture jeune; ils mettent de plus en plus en évidence ce fait important que le 1162-F est plus soluble dans l'enveloppe graisseuse qui peut être isolée du streptocoque hémolytique que dans une solution aqueuse.

Mode d'action *in vivo*. — L'action expérimentale *in vivo* des dérivés organo-soufrés a été beaucoup mieux étudiée que son action *in vitro*.

La plupart des expériences ont eu pour objet la détermination du pouvoir antistreptococcique.

ACTION ANTISTREPTOCOCCIQUE. — Levaditi et Vaisman administrent à des souris blanches, par voie intrapéritonéale, à la dose de 1/1.000 ou de 1/10.000 de cm^3 , des cultures de streptocoques sur bouillons âgés de 24 heures. Les animaux succombent en 24 à 48 heures de péritonite et de septicémie à streptocoques. Sur des coupes, on peut déceler le streptocoque dans la plupart des organes.

Si, par contre, on administre à des souris ainsi infectées des doses convenables du composé azoïque, on voit une survie prolongée des sujets traités, et souvent leur guérison définitive. La dose injectable à une souris est de 2 cm^3 , représentant 5 mg. du produit. On répète cette dose quotidiennement les quatre ou cinq premiers jours.

Les doses doivent toutefois être longtemps prolongées. Long et Bliss, utilisant un azoïque soluble, ont pu voir des

rechutes de l'infection streptococcique chez des souris en état de guérison apparente 60 jours après la disparition des streptocoques dans le sang.

Après l'action curative, Levaditi et Vaisman ont étudié l'action préventive des dérivés azoïques dans la streptococcie expérimentale. Ils administrent 5 cg. d'azoïque, soit dans l'eau, soit dans l'huile, et 5 jours après inoculent les animaux. Le pourcentage d'animaux qui échappent à une infection mortelle en 24 ou 48 heures oscille entre 70 et 100 %. Si l'injection d'épreuve est pratiquée 10 jours après l'injection préventive, le pourcentage de survies est fortement abaissé.

L'action préventive est élective pour le streptocoque, mais d'après certains auteurs, le produit agirait aussi sur le staphylocoque (Snyers); il s'est montré d'activité nulle contre les autres germes, ainsi que contre le streptocoque déjà encapsulé (Domagk, Levaditi, Vaisman).

Levaditi et Vaisman ont souligné ce fait que l'action préventive de l'azoïque n'est ni absolue, ni constante : ils pensent que cette inconstance, d'ailleurs relativement rare, doit être attribuée à ce que le médicament agit par l'intermédiaire de l'organisme, et que cette action devient nulle si l'intermédiaire est en faillite totale et ne peut faire les frais de la moindre ébauche de résistance.

Gley et Girard ont réalisé une importante expérimentation sur l'activité comparée de la sulfamido-chrysoïdine (Rubiazol ancien, Prontosil) et de la carboxy-sulfamido-chrysoïdine (nouveau Rubiazol). Ils ont opéré sur deux séries de 75 souris chacune. Chaque série a été divisée en 3 lots de 25. Le premier lot de chaque série (lots A) reçut préventivement 2 mg. 5 de carboxy-sulfamido-chrysoïdine; le second lot de chaque série (lots B) reçut, toujours préventivement, 2 mg. 5 de sulfamido-chrysoïdine; le troisième lot (lots C) servit de témoin.

Deux heures plus tard, on administre à toutes les bêtes, en injection intrapéritonéale, $1/2$ cm³ d'une culture de strepto

coques âgée de 24 heures provenant d'une souche aviaire diluée au 1/20 dans du bouillon glucosé.

Les jours suivants, les lots A reçoivent quotidiennement 2 mg. 5 de carboxy-sulfamido-chrysoïdine; les lots B, 2 mg. 5 de sulfamido-chrysoïdine; les lots C, toujours rien. Ceci pendant 5 jours. Les animaux soignés ont donc eu un traitement à la fois préventif et curatif.

Le cinquième jour, la mortalité des lots C (témoins) est de 100 %; celle des lots B (sulfamido-chrysoïdine), de 60 %; celle des lots A (carboxy-sulfamido-chrysoïdine), de 30 %.

Il faut donc en conclure que la carboxy-sulfamido-chrysoïdine (Rubiazol actuel) a un pouvoir thérapeutique double de celui de la sulfamido-chrysoïdine (Rubiazol ancien, Pron-tosil). Or, sulfamido-chrysoïdine et 1162-F ont la même activité; donc, la carboxy-sulfamido-chrysoïdine a un pouvoir antistreptococcique expérimental chez la souris double de celui du 1162-F.

Les dérivés blancs ont d'ailleurs un pouvoir antistreptococcique net.

Si on fait une injection intrapéritonéale de streptocoques à des animaux, et qu'après quelques heures on fasse un frottis avec la sérosité péritonéale, on voit une multitude de streptocoques, et les leucocytes apparaissant en très faible phagocytose; l'hémoculture pratiquée à ce moment est fortement positive. Chez les animaux, au contraire, qui ont reçu du sulfamide en quantité suffisante et qui sont guéris, on ne voit pas un seul streptocoque sur les frottis, et les leucocytes semblent normaux. Chez les animaux traités, mais dont la guérison n'est pas complète, les frottis révèlent une phagocytose intense à neutrophiles et à monocytes, et les éléments cellulaires sont bourrés de streptocoques.

Quant à l'activité propre de chaque dérivé, le 1162-F, le 46 RP, ont une action égale à celle de la sulfamido-chrysoïdine. Le 1399-F donne, toujours dans la streptococcie expérimentale, les mêmes résultats que le 1162-F, mais à des doses dix fois plus faibles. Il faut donc admettre qu'il est cinq fois plus actif que la carboxy-sulfamido-chrysoïdine.

En résumé, en prenant pour unité l'activité thérapeutique de la sulfamido-chrysoïdine dans le traitement de la streptococcie expérimentale de la souris, nous pouvons dresser le tableau suivant :

Index d'activité expérimentale :

- du 4462-F = I.A. = 1;
- de la sulfamido-chrysoïdine = I.A. = 1;
- du 46 RP = I.A. = 1;
- du Rubiazol-III = I.A. = 2;
- du 4399-F = I.A. = 10.

Le 40 RP et les azoïques solubles seraient un peu moins actifs, et leur coefficient d'activité pourrait se chiffrer par 0,70 à 0,80.

Index expérimental de maniabilité.

Nous allons maintenant étudier le rapport des doses thérapeutiques les plus faibles aux doses toxiques, toujours dans la streptococcie expérimentale de la souris. Nous nous sommes basée, pour établir ces rapports, sur la moyenne des chiffres indiqués par les divers expérimentateurs. Nous proposons d'appeler ce rapport, qui indique la latitude séparant les doses thérapeutiques des doses toxiques, index de maniabilité, ou I.M.

1° Pour la sulfamido-chrysoïdine :

Dose thérapeutique efficace, 2 mg. 5;

Dose maxima non toxique, 40 mg.;

$$\text{I.M.} = 2,5/40 = 1/16.$$

2° Pour le 4462-F :

Dose thérapeutique efficace, 2 mg. 5;

Dose maxima non toxique, 50 mg.;

$$\text{I.M.} = 2,5/50 = 1/20.$$

3° Pour la carboxy-sulfamido-chrysoïdine :

Dose thérapeutique efficace, 1 mg. 25;

Dose maxima non toxique, 40 mg. (3).

$$\text{I.M.} = 1,25/40 = 1/32.$$

4° Pour le 46 RP :

Dose thérapeutique efficace, 2 mg. 5;

Dose maxima non toxique, 200 mg.

$$\text{I.M.} = 2,5/200 = 1/80.$$

5° Pour le 40 RP (Sóluseptazine) :

Dose thérapeutique efficace, 2 mg. (?);

Dose maxima non toxique, 200 mg.

$$\text{I.M.} = 2/200 = 1/100.$$

6° Pour le 1399-F, enfin :

Dose thérapeutique efficace, 0 mg. 25;

Dose maxima non toxique, 200 mg.

$$\text{I.M.} = 0,25/200 = 1/800.$$

On voit par ces chiffres l'intérêt que présente l'établissement de l'index de maniabilité. Plus l'écart entre le numérateur et le dénominateur est grand, plus le médicament est maniable. Malheureusement, les chiffres susénoncés ne sont valables que pour la souris, et dans l'étude de la toxicité comparée chez les divers animaux, nous avons vu combien la susceptibilité au médicament varie avec les espèces. Néanmoins, il serait souhaitable que l'I.M. de ces médicaments relativement dangereux fût établi sur les espèces les plus voisines de l'homme, sur les primates par exemple. Ce serait là un travail d'une incontestable utilité, et très à la portée d'expérimentateurs coloniaux.

ACTION ANTIGONOCOCCIQUE. — Le pouvoir expérimental antigonococcique a été étudié par Girard, Levaditi et Vaisman. Ces auteurs s'adressent à la souris blanche et à l'infection intrapéritonéale par des gonocoques de culture associés à une suspension de mucine. On provoque ainsi la mort des animaux en 24 à 48 heures dans une proportion de 95 %. Les souris succombent à une péritonite gonococcique, souvent septicémique, associée à une intoxication par les endotoxines du gonocoque.

Dans une première expérience, il s'agit d'expérimenter le pouvoir curatif du nitro-amino-diphényl-sulfoxyde ou Girard-62. L'animal d'expérience pèse environ 20 g. La dose maxima tolérée *per os* est de 10 mg.

Sur un premier lot de 10 souris infectées, l'administration à chacune de 5 mg. de corps 62 répétée 2 jours donne une survie indéfinie de 100 %.

Sur un second lot, on n'utilise qu'une dose de 2 mg. par jour pendant 2 jours = 10 % de mortalité; 90 % de survie indéfinie.

Dans un troisième lot, toujours de 10 souris, la dose administrée n'est que de 1 mg. par bête et par jour, et ceci toujours pendant 2 jours = 10 % de mortalité; 90 % de survie.

Pour une quatrième expérience, toutes les conditions restant les mêmes, mais la dose étant réduite à 0 mg. 5, la mortalité monte à 50 %.

Enfin, avec une dose de 1/10 de mg., la mortalité atteint 60 %. 5 témoins sont morts en 24 heures.

La dose minima toujours efficace est donc de 1 milligramme pour une souris de 20 g. La dose maxima non toxique étant de 10 mmg., l'index de maniabilité est de 1/10.

(L'action thérapeutique de ce même dérivé pour le streptocoque [souche M] est manifeste à la dose de 5 mg. I.M. = $5/10 = 1/2$).

Dans une seconde expérimentation, les auteurs disposent de 3 lots (A, B, C) de 10 souris chacun. De plus, on prend 5 témoins. Tous les animaux sont inoculés au gonocoque par voie péritonéale.

Le lot A reçoit 1 mg. de Girard-62 pendant 2 jours. La mortalité est de 20 %.

Le lot B reçoit 15 mg. de DB 90 (Ulirone) pendant 2 jours. La mortalité est de 50 %.

Le lot C reçoit 5 mg. seulement de DB 90 pendant 2 jours. La mortalité est de 70 %.

Chez les témoins, la mort est de 100 % en 20 heures.

Il faut en conclure qu'à dose 15 fois supérieure, le DB 90 est moins actif que le corps 62.

Une troisième expérimentation compare l'activité anti-gonococcique, chez la souris, du corps 62, du DB 90 et du 1162-F. Les auteurs opèrent sur des lots de 10 ou de 20 souris infectées au gonocoque.

Le premier lot est de 20 souris. Chaque bête reçoit chaque jour, pendant 2 jours, 1 mg. de corps 62. La mortalité n'est que de 20 %.

Le second lot, de 20 bêtes également, est traité pendant 2 jours par une dose de 10 mg. de DB 90. La mortalité est de 70 %.

Le troisième lot, de 10 bêtes seulement, ne reçoit que 5 mg. de DB 90 par jour pendant 2 jours. La mortalité est de 60 %.

Le quatrième lot (20 souris) reçoit 20 mg. de 1162-F en 2 jours, soit 10 mg. par jour. La mortalité est de 45 %.

Un cinquième lot, enfin, de 10 souris, n'est traité qu'avec 5 mg. de 1162-F par jour pendant 2 jours. La mortalité est de 100 %.

Les auteurs en concluent qu'à des doses dix fois supérieures à la dose curative du corps 62, l'Ulirone (DB 90) d'une part, le 1162-F d'autre part, ont un pouvoir thérapeutique inférieur à celui du corps 62.

Etablissons l'index de maniabilité du 1162-F dans la gonococcie expérimentale de la souris. Nous savons que la dose maxima non toxique est de 50 mg. environ. La dose minima thérapeutique efficace est certainement supérieure à 10 mg., puisqu'à cette dose la mortalité est encore de 45 %. Par conséquent :

$$\text{I.M. (souris } \gamma) = < 10/50,$$

c'est-à-dire : I.M. (souris γ) $< 1/5$.

Au contraire, l'index de maniabilité du corps 62 est de 1/10. Il est donc nettement supérieur.

Nous n'avons pas trouvé dans notre bibliographie de chiffres nous permettant d'établir l'I.M. (γ souris) du DB 90.

ACTION ANTIMÉNINGOCOCCIQUE. — Parmi les essais d'activité expérimentale faits sur d'autres germes que le streptocoque et le gonocoque, signalons ceux effectués avec le para-amino-phényl-sulfamide dans la méningococcémie de la souris. Cette action est réelle, ainsi que l'ont montré Buttle et ses collaborateurs, Proom et Rosenthal.

III. — *Mode d'action.*

Il est difficile d'avoir une idée du mécanisme d'action de ces antibactériens.

Les azoïques n'ont aucune action bactéricide *in vitro*; ce n'est que par l'intermédiaire de l'organisme vivant qu'ils agissent. Augmentent-ils les défenses naturelles en les exaltant ? Influencent-ils au contraire le germe lui-même dans son mode habituel d'action ? De multiples théories ont tâché d'éclairer ce problème; actuellement on tend à croire que le médicament agit surtout en paralysant les moyens d'attaque du germe. Les auteurs allemands, anglais, américains et français sont d'accord sur le fait que l'azoïque empêche le streptocoque de s'encapsuler et neutralise son hémolyse. Il en résulte que le microbe ne peut résister à l'action des leucocytes par ses moyens habituels d'attaque ou de défense. L'azoïque n'agit pas sur un germe déjà encapsulé.

Le sang de malades ayant reçu de l'azoïque est bactéricide *in vitro*, tout comme les dérivés blancs.

Si l'on étudie l'effet curatif des dérivés azoïques du point de vue histo-pathologique, on voit (Domagk) que chez les souris ayant succombé à l'infection streptococcique, l'exsudat péritonéal contient d'innombrables streptocoques et des polynucléaires lysés; chez l'animal guéri, le liquide coelomique renferme quelques rares polynucléaires, de nombreux macrocytes et lymphocytes, mais pas de germes.

Finklestone, Sayliss et Patrick ont montré que le sulfamidamide ne semble pas modifier l'activité des polynucléaires, qu'il exalte la puissance phagocytaire des cellules réticulo-endothéliales du lapin et enfin qu'il stimule la production des polynucléaires par la moelle osseuse du lapin.

Il est possible que, dans l'organisme, le para-amino-phényl-sulfamide subisse une transformation, et Mayer a insisté sur la grande puissance bactéricide de l'hydroxyl-amino-phényl-sulfamide, qui peut se former dans l'organisme par réduction du nitro ou par oxydation de l'amine. En fait, toute cette question est encore à l'étude.

ETUDE THERAPEUTIQUE

I. — *Indications.*

Les indications du traitement par les dérivés organo-soufrés sont beaucoup plus restreintes que celles qu'un attrait de nouveauté, joint à quelques raisons commerciales, leur attribue ordinairement.

Le nombre des germes expérimentalement sensibles à cette récente chimiothérapie est limité, et les quelques succès paradoxaux qu'on a pu enregistrer dans la thérapeutique de maladies infectieuses, où le germe en cause n'est théoriquement pas sensible à l'action des médicaments du type sulfamide, sont moins dus à l'action de ces médicaments qu'à une évolution heureuse de ces maladies.

Au début de l'emploi de toute indication nouvelle, il se produit une phase d'enthousiasme, et le vieux rêve de la *magna therapia sterilisans* prend un regain d'actualité. Mais bien vite le vieil esprit critique médical s'éveille et circonscrit de force les contours du rêve dans les cadres étroits de la réalité.

Les micro-organismes expérimentalement sensibles à l'action des organo-soufrés sont les streptocoques, les gonocoques, les méningocoques et, accessoirement, les pneumocoques.

L'action sur des germes tels que les colibacilles et les bacilles typhiques est bien moins certaine; signalons toutefois que, *in vitro*, les moisissures sont sensibles à l'action du 1162-F : peut-être y a-t-il là un prétexte d'expérimentation à réaliser dans le traitement des mycoses. En conséquence, les maladies où cette chimiothérapie est indiquée sont celles où ces germes sont formellement en cause.

Pour l'infection streptococcique, ce seront l'érysipèle, la lymphangite, la fièvre puerpérale, les états septicémiques. La gonococcie sous toutes ses formes relève également de ce mode de traitement. On l'utilisera encore dans les méningococcies, les pneumococcies et les états colibacillaires. Rien d'ailleurs n'empêchera d'y adjoindre les thérapeutiques usuelles de ces diverses maladies.

Du point de vue prophylactique, le rôle préventif de ces substances sera intéressant surtout en obstétrique et en chirurgie, et accessoirement en temps d'épidémie de méningite cérébro-spinale.

Par ailleurs, les indications de ces dérivés ne sont pas globales. Tel d'entre eux sera plus actif dans tel type d'infection, tel autre dans un type différent.

Nous ne possédons pas actuellement de critérium qui nous permette de dire mathématiquement que tel dérivé est plus actif que tel autre, compte tenu de sa toxicité. Il faudrait pour cela connaître les index de maniabilité chez l'homme de ces divers produits. Néanmoins, en nous basant sur les résultats cliniques et la valeur des index de maniabilité chez la souris, nous pouvons tenter de préciser les indications particulières de chaque dérivé.

Streptococcies. — Dans les streptococcies, le dérivé le plus actif et le moins toxique semble être le 1399-F; puis viennent le 40 RP, le 46 RP, la sulfamino-chrysoïdine.

Gonococcies. — Dans les gonococcies, c'est au Girard-62 que revient la première place; suivent le 1162-F, le 1399-F, le 40 RP, le 46 RP.

Méningococcies et pneumococcies. — Dans les méningococcies, ce serait surtout le 1162-F, et dans les pneumococcies le 693 et le 1399-F, qui seraient actifs.

Nous donnons ces indications sous toutes réserves, puisqu'elles sont basées d'une part sur des données cliniques encore trop récentes et trop peu nombreuses pour relever de la statistique, et d'autre part sur une expérimentation faite chez la souris et non chez l'homme.

II. — *Contre-indications.*

Les contre-indications de cette médication sont peu étendues. Une certaine prudence est néanmoins à conseiller quand les organes de désintoxication et d'élimination sont gravement lésés. Lorsqu'on utilise des produits à index de maniabilité fort, tels que le 1162-F, le sujet ne sera traité qu'au repos complet. Enfin, on éliminera systématiquement les sulfates alcalins pendant la cure, afin d'éviter les phénomènes de sulfhémoglobinémie.

III. — *Posologie.*

La question de la posologie est aussi mal connue que celle des index de maniabilité, à laquelle elle est d'ailleurs intimement liée. Et c'est là, à notre avis, que reste le plus grand progrès à faire dans la question des sulfamides.

Nous donnerons donc les posologies usuelles pour quelques dérivés, et, nous basant ensuite sur l'I. M. chez la souris, nous verrons s'il est légitime de dépasser prudemment ces doses, ou tout au contraire de les restreindre.

Le 1399-F s'emploie à la dose de 5 g., mais son index de maniabilité est de 1/800 pour l'infection streptococcique de la souris. Il y a donc lieu de penser qu'on peut, sans trop risquer, essayer prudemment de dépasser ces doses.

Le 40 RP s'utilise à la dose de 5 g. par jour. Son index de maniabilité étant de 1/100 pour l'infection streptococcique de la souris, on pourra essayer là aussi prudemment de dépasser cette dose.

Même chose pour le 46 RP.

Pour le Rubiazol-III (carboxy-sulfamido-chrysoïdine); la dose maxima préconisée est de 2 g. par jour. Comme l'I. M. chez la souris est de 1/32, mieux vaut ne pas s'aventurer à transgresser cette dose.

Pour le 1162-F, nous possédons des indications plus précises. On donne d'ordinaire 4 g. par jour. Or l'I. M. (souris

strepto) = $1/20$, et l'I.M. (souris γ) $< 1/3$. Mieux vaut donc être extrêmement prudent dans l'emploi de ce corps.

On voit donc qu'en se basant sur de telles considérations, on arrive à justifier expérimentalement l'audace ou la prudence dans l'investigation thérapeutique clinique. Mais combien serions-nous plus sûre de nous si nos données expérimentales étaient plus approfondies ! Il y a intérêt à donner des doses fortes le premier jour, pour décroître ensuite progressivement. L'administration du médicament ne devra jamais cesser brusquement, sauf en cas d'incidents.

MODE D'ADMINISTRATION. — Quant au mode d'administration le plus pratique, il semble que ce soit la voie orale, la voie parentérale n'étant indiquée que dans les cas où il faut agir très vite, par exemple lors du premier grand frisson annonciateur de la septicémie. Dans les méningites, on a utilisé avec succès la voie intrarachidienne associée à l'administration buccale et sous-cutanée. Nous ne savons pas si la voie rectale a déjà été employée.

Pour la voie parentérale, Montestruc préconise les injections de 1162-F en émulsion huileuse, Schwentker la solution physiologique saline à 0,8 % préparée extemporanément. Les doses sont alors les suivantes : 18 kg., 100 cm³ par 24 h.; 18 à 36 kg., 200 cm³ par 24 h.; 36 à 54 kg., 300 cm³; au-dessus de 54 kg., 400 cm³. La carboxy-sulfamido-chrysoïdine s'administre en solution aqueuse titrée à 5 %, sous forme de sel sodique : on pratique quotidiennement l'injection intramusculaire de 2 à 3 ampoules de 5 cm³, ce qui représente une dose totale de 0 g. 50 à 0 g. 75.

POSOLOGIE CHEZ L'ENFANT. — Chez l'enfant, le 1162-F s'administre à la dose quotidienne de 0 g. 10 par kg. de poids.

Selon le Conseil de pharmacie et de chimie de l'American Medical Association, la posologie de la sulfanilamide chez l'enfant peut être établie comme suit, d'après le poids du malade :

De 3 kg. 700 à 9 kg. 200, la dose moyenne de 24 h. est de 0 g. 30 à 0 g. 60; la dose maxima, de 0 g. 45 à 0 g. 90.

De 9 kg. 400 à 14 kg. 400 (1 à 5 ans), la dose moyenne est de 0 g. 60 à 1 g. 20; la dose maxima de 0 g. 90 à 1 g. 50.

De 15 kg. 600 à 28 kg. (5 à 12 ans), la dose moyenne va de 0 g. 90 à 2 g. 40; la dose maxima, de 1 g. 50 à 3 g.

Nous avons établi, en nous basant sur ces chiffres du C. P. C. A. M., les index de maniabilité du 1162-F chez l'enfant. Suivant les divers âges, cet index oscille entre 1/4,25 et 1/1,6; ces chiffres sont éloquentes et disent l'extrême prudence avec laquelle on devra agir.

Pour la carboxy-sulfamido-chrysoïdine, on donnera, jusqu'à 1 an, *per os*, de 0 g. 10 à 0 g. 40; au-dessus de 1 an, de 0 g. 40 à 1 g.; par voie intramusculaire, jusqu'à 3 ans, la dose sera de 0 g. 125 à 0 g. 25; de 3 à 7 ans, 0 g. 375; de 7 à 10 ans, 0 g. 50.

IV. — *Emploi prophylactique.*

L'emploi prophylactique des organo-soufrés a donné, depuis que ces corps sont utilisés en thérapeutique, des résultats très intéressants. M. Lacaume a publié en juillet 1936 (Soc. d'obst. et de gynéc. de Paris) une statistique de la clinique Baudelocque. Toutes les femmes sans exception, qui, d'octobre 1935 à juin 1936, accouchèrent à la clinique Baudelocque prirent de la sulfamino-chrysoïdine dès leur entrée à la salle de travail et pendant les cinq à six jours des suites de couches. La dose était de 2 g. par jour et on allait jusqu'à un total de 10 g.

Sur 2.104 femmes, aucun décès par infection puerpérale, aucun accident; un décès par infection suraiguë de nature indéterminée.

311 femmes eurent des suites de couches fébriles : 278 fois la température ne dépassa pas 39°; 19 fois, elle dépassa 39°; 11 fois, il y eut phlébite; 3 fois seulement l'infection présentait quelque gravité et s'accompagna de frissons.

Salvo et Martino (*Tunisie médicale*) ont publié des résultats analogues. Foulis et Barr ont montré que l'emploi

du 1162-F a fait tomber la mortalité de la fièvre puerpérale de 13,4 % à 1,4 %.

En chirurgie, dans toutes les interventions septiques, les organo-soufrés sont indiqués dans les jours qui précèdent et dans les jours qui suivent l'acte chirurgical.

Il en est de même en oto-rhino-laryngologie et en stomatologie chaque fois qu'une intervention doit être faite en milieu septique.

D'une manière générale, les doses prophylactiques seront égales aux deux tiers des doses curatives.

Nous avons eu l'occasion d'observer nous-même, en août dernier, un exemple particulièrement démonstratif de la valeur prophylactique de la carboxy-sulfamido-chrysoïdine. Il s'agissait d'une femme ayant fait une fausse couche de 4 mois depuis trois jours et qui n'appela le médecin que contrainte par une hémorragie très importante. Le médecin se trouva en présence d'une malade extrêmement anémiée et affaiblie, à pouls rapide et filant, intransportable. Il dut pratiquer un curage digital dans des conditions de septicité certaine, fit ensuite une antisepsie de fortune, du sérum physiologique, des toni-cardiaques et instaura d'emblée un traitement à la carboxy-sulfamido-chrysoïdine à la dose de 0 g. 20 toutes les 3 heures. Cette femme se rétablit parfaitement, mais fit cependant un clocher de température à 41°3 le 3^e jour, avec grand frisson. Ceci dura 3 heures environ, et tout rentra définitivement dans l'ordre.

V. — *Traitement curatif.*

Le traitement curatif a non moins de valeur que le traitement prophylactique s'il est instauré assez tôt.

A. — *Streptococcies.*

Schranz, en 1933, traite 60 cas de septicémie par le Pron-tosil. Il enregistre seulement 3 décès, ce qui correspond à 5 % d'échecs. Il emploie de très fortes doses, utilise la voie intraveineuse et assure n'avoir jamais eu d'accidents. Dans

la septicémie *post-abortionum*, la plus redoutable, il ne donne pas de chiffre, mais assure avoir eu plusieurs guérisons indiscutables.

Long et Bliss traitent 70 malades à infection streptococcique bêta-hémolytique : 4 morts dont 1 seul représente un échec. Dans les cas graves, ils utilisent le Prontosil en solution à 2,5 % ou le sulfanilamide en solution physiologique saline à 0,8 %, par la voie parentérale. Ils n'observent aucun symptôme toxique grave.

Klee et Römer, en 1935, emploient jusqu'à 580 cm³ de solution de Prontosil intraveineuse à 0,25 % en 6 semaines sans accident. Ils donnent chaque jour trois fois 0 g. 30 *per os* et une à deux fois 10 à 20 cm³ de solution à 0,25 % en intraveineuse. Ils accusent des échecs dans les septicémies graves et les endocardites à streptocoques, mais enregistrent d'excellents résultats dans les formes septiques d'angine, dans l'érysipèle, même chez les vieillards, dans les affections articulaires salicylo et pyramido-résistantes.

Anghelescu traite 50 cas d'érysipèle. Dans 6 cas, une néphrite apparaît au cours de la maladie avec un taux d'urée aux environs de 70 cg. Le traitement par les organo-soufrés fait disparaître la néphrite en même temps que l'érysipèle.

Les statistiques de guérison de l'érysipèle publiées oscillent entre 85 et 100 %, que le traitement soit fait par les dérivés blancs ou colorés.

C'est incontestablement et de l'avis de tous le triomphe des organo-soufrés.

Le traitement des streptococcies suppurées et des affections où le streptocoque joue le rôle de germe associé (scarlatine, grippe, etc.) comporte des succès certains et des échecs non moins certains.

Nous n'avons pas pu trouver dans ce domaine de statistiques portant sur un nombre de cas assez importants pour qu'elles puissent être prises en considération.

Voici toutefois des observations, pour la plupart d'origine bibliographique, quelques-unes originales, qui pourront donner d'utiles renseignements.

OBSERVATION I (SMITH, *Lancet*, 6 nov. 1937).

Arthrite streptococcique de la hanche.

Il s'agit de 2 cas d'arthrite septique aiguë ayant eu comme antécédents une angine avec température élevée, sueurs et douleurs articulaires. La ponction ramena du pus contenant du streptocoque hémolytique. On établit un drainage chirurgical. Le premier malade reçut chaque jour, pendant 3 jours, 20 cm³ d'une solution à 2,5 % de Prontosil soluble. Le second malade reçut le même traitement, plus 1 g. 8 de Prontosil album *per os* quotidiennement. Tous deux guérirent et récupérèrent le fonctionnement intégral de leur articulation.

OBSERVATION II (SMITH, *Lancet*, 6 nov. 1937).

Epidémie d'origine streptococcique de 45 cas. 39 furent traités par le sulfamide à doses massives. Les enfants de moins de 1 an reçurent 0 g. 6 de Prontosil album et les adultes 7 g. 2 par jour. Certains furent traités par la Proseptazine et reçurent quotidiennement jusqu'à 12 g. 50. Ces doses considérables ne furent utilisées que pendant la période aiguë qui n'excéda dans aucun cas 24 à 36 heures. Les doses sont ensuite progressivement réduites jusqu'à ne donner que 1 g. 2 par jour chez l'adulte. Au total, les adultes reçurent de 16 à 18 g. par jour.

Dans tous les cas, on obtint un plein succès, qu'il s'agisse du streptocoque viridans ou du streptocoque hémolytique.

OBSERVATION III.

(VITENSON-KONSTANS, *Lancet*, 10 avril 1937.)

Enfant de 9 ans qui arrive à l'hôpital dans un état stuporeux. L'ensemencement de son L. C.-R. montre la présence de streptocoques hémolytiques. On institue un traitement par le 1162-F à la dose de 6 g. par jour *per os* pendant 6 jours, dose réduite à 3 g. par jour le 8^e et le 9^e jour. On administre en même temps du Prontosil par voie intramusculaire (solution à 2,5 %) à la dose de 5 cm³ par jour pendant 5 jours. Dès le lendemain du 1^{er} jour du traitement, la température tombe. Après 2 jours, elle revient à la normale. L'ensemencement est négatif.

La méningite streptococcique hémolytique primaire ou secondaire à foyer otitique est une affection présentant une

mortalité extrêmement élevée, de l'ordre de 97 % (Gray). Schwentker, Clason, Morgan, Lindsay, rapportent les observations de 4 cas traités par le p-aminobenzène-sulfamide et le Prontosil soluble. 2 cas ont un foyer otitique primitif, 1 cas a un foyer traumatique, et le 4^e n'a aucun foyer purulent reconnaissable. Dans 3 cas, une intervention chirurgicale a été faite simultanément avec le traitement chimique : 3 malades ont survécu et le 4^e est mort.

OBSERVATION IV.

(HUBER, *Med. Wchschr.*)

Il s'agit d'un enfant de 5 ans, qui, après une angine, fit une septicémie à streptocoques. La guérison est obtenue par des injections intramusculaires de Prontosil soluble à 2,5 %. 5 cm³ tous les jours.

OBSERVATION V.

(MARTIN et DELAUNAY, *Pr. méd.*, 6 oct. 1937.)

Il s'agit d'un enfant âgé de 8 ans 1/2 qui entre à l'hôpital pour méningite cérébro-spinale. Le sérum antiméningococcique se montre inactif. L'état est très grave. Les premières ponctions lombaires montrent quelques méningocoques et de rares streptocoques hémolytiques. On donne alors 2 g. de sulfamide par jour *per os*. Au bout de 4 jours de traitement, la ponction lombaire montre un L. C.-R. moins trouble, et pas de microbes à l'examen direct ni par ensemenement. On continue le traitement à la dose quotidienne de 3 g. Une éruption apparaît sur les téguments; elle est d'ailleurs de peu de durée. 17 jours après l'entrée de l'enfant à l'hôpital, et 7 jours après le commencement de la médication par le sulfamide, l'état de l'enfant est excellent, et on cesse la médication.

OBSERVATION VI.

(ANSELM, -EUGEN, *D. M. W.*, 15 févr. 1935.)

Il s'agit d'une femme ayant fait un avortement, avec, comme complications, un abcès du Douglas et un pyosalpinx bilatéral. Le streptocoque est en cause. Après évacuation de l'abcès, l'unique médication est le Prontosil soluble à 2,5 % en injection intraveineuse de 20 cm³. Guérison complète au bout de la 6^e injection.

OBSERVATION VII.

(CHAMBON et SOLLIER, *Soc. péd. de Paris*, 2 juin 1936.)

Il s'agit d'un enfant de 10 ans qui présente une septicémie à streptocoques hémolytiques particulièrement grave. On lui donne un comprimé de sulfamide toutes les 2 heures (0 g. 30 [P]). La seconde hémoculture devient négative. L'état général se trouve transformé. Au bout de huit jours, rechute. Nouveau traitement à fortes doses et guérison définitive au bout de quelques jours.

OBSERVATION VIII.

(TIXIER et ECK, *Soc. péd. de Paris*, 15 oct. 1935.)

Il s'agit de 3 enfants âgés de 4 à 5 ans qui présentent des pleurésies purulentes à streptocoques évoluant sur un terrain très défavorable. Tous trois sont guéris par l'administration de Rubiazol. La suppression du médicament pendant quelques jours amène deux rechutes, qui toutes deux furent jugulées par l'ingestion du sulfamide. Dans un cas, il s'agissait même d'une pleurésie évoluant chez un enfant tuberculeux. La guérison des deux autres cas fut clinique et anatomique, sans séquelles.

OBSERVATION IX.

(MEYER-HEINE, HUGUENIN, *Pr. méd.*, 18 mars 1936.)

Il s'agit d'un homme âgé de 35 ans qui entre à l'hôpital avec un érysipèle de la face. Température à 39°6. Le malade absorbe 2 g. de sulfamide les 3 premiers jours, puis 1 g. les 2 jours suivants. La température tombe en deux temps. Le huitième jour du traitement, la plaque érysipélateuse n'est plus visible. La guérison définitive est obtenue en treize jours.

OBSERVATION X.

(MEYER-HEINE et HUGUENIN, *Pr. méd.*, 18 mars 1938.)

Il s'agit d'un érysipèle de la face survenu pendant un accouchement. La délivrance est naturelle. La température est alors à 39°6. La plaque envahit toute la face. La malade se plaint de céphalée et d'insomnie. On donne 4 comprimés dosés à 0 g. 25 de chlorhydrate de sulfamido-chrysoïdine. Le lendemain, la température baisse, la céphalée a disparu, la plaque est moins dou-

loureuse. La malade prend encore 1 g. de sulfamide-chrysoïdine en 4 fois. L'amélioration s'accroît; les yeux peuvent s'ouvrir facilement. Les 3^e et 4^e jours, on donne encore 1 g. du médicament. 7 jours après le début de la maladie, le visage est redevenu normal.

OBSERVATION XI.

(MEYER-HEINE et HUGUENIN, *Pr. méd.*, 18 mars 1936.)

Erysipèle de la face entéro-externe de la jambe chez un enfant de 16 mois. Température, 40°6. Le soir de l'arrivée, l'enfant absorbe 1/2 comprimé à 0 g. 25 d'azoïque, le lendemain 1 comprimé 1/2 et les trois jours suivants 2 comprimés. La température tombe au bout de 36 heures, et le 5^e jour la plaque a complètement disparu.

OBSERVATION XII.

(MEYER-HEINE et HUGUENIN, *Pr. méd.*, 18 mars 1936.)

Erysipèle de la jambe chez un enfant de 15 jours. Température, 40°. L'enfant prend 2 comprimés de Rubiazol. Il se forme un abcès qu'on incise et où on trouve du streptocoque. L'enfant prend à nouveau 2 comprimés. L'érysipèle régresse, l'abcès s'étend; on pratique alors de multiples incisions. On prolonge l'administration du médicament à la dose de 2 comprimés. La guérison n'est obtenue qu'un mois après l'entrée à l'hôpital.

OBSERVATION XIII.

(GOTTLIB, *Polska Gazeta Lekarska*, 1937.)

Il s'agit d'un enfant de 8 ans qui présente une ostéomyélite du tibia. On pratique un curetage. Sur les bords de la plaie se développe un érysipèle. La température est à 41°, le pouls à 160. On donne 6 comprimés par jour de Prontosil, et ceci pendant 3 jours. Puis, les 2 jours suivants, 3 comprimés seulement. Le 3^e jour du traitement, la température tombe à 36°5, et 12 jours après l'érysipèle a disparu.

OBSERVATION XIV (Personnelle).

(Prise à Reignac-de-Blaye, Gironde, en août 1938.)

Il s'agit d'un homme de 25 ans, qui, à la suite d'une excoriation de la malléole externe du pied droit causée par un sabot,

fit une lymphangite du pied et de la cuisse, avec œdème considérable et adénopathie inguinale droite très importante. Température, 41°5. Frissons. Délire. Pouls à 170. Localement on agit par des pansements humides au Dakin dilué à 1/6. *Per os*, le malade reçoit 10 comprimés par 24 heures de carboxy-sulfamido-chrysoïdine à 0 g. 25. Le quatrième jour, après une courte exacerbation de tous les phénomènes, la température tombe à 38° et le lendemain à 37°5. Il se forme une plaque de gangrène blanche qui est excisée au thermocautère. Les doses de Rubiazol-III sont progressivement abaissées d'un comprimé par 24 heures et le médicament est supprimé au bout de 10 jours. En même temps, on pratique des injections de pyoformine. Il s'établit une suppuration sous-cutanée profonde qui demandera un mois pour se tarir. La cicatrisation complète demandera deux mois.

OBSERVATION XV. (D. M. W., 1936.)

Cultivateur âgé de 25 ans, présentant une suppuration grave des amygdales. Température à 41°. Frissons. Après la première injection intraveineuse de 5 cm³ de Prontosil soluble, la température tombe brusquement. Les jours suivants on continue chaque jour à donner 5 cm³ intraveineux, plus 1 g. *per os*. Guérison complète après 3 semaines.

OBSERVATION XVI. (D. M. W., 1937.)

Angine grave à streptocoques. Température à 40°6. Frissons. On fait deux fois par jour 20 cm³ de Prontosil intraveineux, et on donne 0 g. 8, puis 0 g. 9, *per os*. Amélioration progressive qui amène à la guérison totale en huit jours.

OBSERVATION XVII.

(GAVAIS et BERNARD, *Soc. péd. de Paris*, nov. 1936.)

Erysipèle généralisé du nouveau-né avec gangrène du scrotum. Etat extrêmement alarmant. On donne le 1^{er} jour 0 g. 75, puis jusqu'à 1 g. 50 de Rubiazol. Ensuite on abaisse la dose. Le traitement dure huit jours. L'état général s'améliore. Les parties sphacélées des organes génitaux tombent. Pas d'infection secondaire. Guérison complète.

OBSERVATION XVIII.

(BADOLLE et DUBOIS, *Soc. méd. des hôp.*, 13 janv. 1937.)

Il s'agit d'un enfant de 10 ans porteur d'une pleurésie purulente. A la ponction, on trouve du streptocoque. On donne 4 à 6 comprimés de sulfamido-chrysoïdine par jour. Amélioration très nette dès le 3^e jour.

Dans les suppurations tuberculeuses associées au streptocoque, le sulfamide est bien toléré, surtout dans les suppurations de la peau et des os. L'amélioration est assez inconstante, mais la diarrhée et l'expectoration sont nettement diminuées (Marcan, *Presse médicale*, 16 mars 1938.)

B. — Gonococcies.

Nous ne nous étendrons pas beaucoup sur le traitement de la blennorrhagie, ce sujet ayant été déjà traité dans la thèse de notre camarade le Docteur Destombes (Bordeaux, juillet 1938.)

Déjà Linser, en 1936, s'était servi du chlorhydrate de sulfamido-chrysoïdine dans le traitement des gonococcies. Il dit qu'avec ce corps employé par voie buccale l'écoulement rétrocede la plupart des cas en 14 jours, pour cesser en 4 semaines, mais la disparition des germes est moins rapide que par le traitement local.

Les dérivés blancs sont plus intéressants. Le plus utilisé a été le 1162-F. Malheureusement, son index de maniabilité est proche de l'unité, et il exige une surveillance médicale serrée, associée au repos complet.

Le 40 RP, le 46 RP, le 1399-F, en raison de leur faible toxicité, permettent la thérapeutique ambulatoire, mais leur activité est moins grande que celle du 1162-F.

Le Girard 62 est expérimentalement plus actif que le 1162-F. Sa maniabilité est plus grande que celle du para-sulfamide, mais son I. M. est encore trop proche de l'unité pour permettre la thérapeutique ambulatoire.

Selon Pierre Durel, le 40 RP donné à la dose quotidienne de 5 g. pendant 15 à 20 jours assure 20 % de beaux résultats. Par « beaux résultats », nous entendons la disparition du pus urinaire entre 2 et 5 jours, l'absence de gonocoques entre 2 et 7 jours, la suppression de la goutte matinale entre 7 et 14 jours, avec épreuve de la bière et du coït favorables.

Nous croyons qu'on peut largement dépasser la dose quotidienne de 5 g.

Toujours selon P. Durel, le 1162-F, donné seul, dans l'urétrite aiguë à la dose de 4 g. par jour pendant une semaine, 3 g. par jour pendant la 2^e semaine et 2 à 3 g. pendant une 3^e semaine, après 4 jours de repos, donne 66 % de beaux résultats, 19 % de résultats comparables à ceux obtenus par les grands lavages, 15 % de résultats médiocres ou nuls. Dans l'urétrite prolongée, on obtiendrait 54 % de bons résultats, 36 % de résultats moyens, 9 % d'échecs.

Chez la femme, pour l'urétrite, 50 % de résultats assez bons; pour les cervicites, 72 % de bons résultats.

Si on associe au 1162-F les grands lavages, on peut ramener la dose à 3 g. par jour; on obtient dans 80 % des cas la disparition des gonocoques et la cessation de l'écoulement au cours de la 1^{re} semaine. Dans 5 % des cas, ce n'est qu'au cours de la 4^e semaine qu'on obtient le résultat cherché.

L'activité thérapeutique du 1399-F dans la blennorragie a été étudiée par MM. Heitz-Boyer, Palazzoli et Durel. Son avantage est sa faible toxicité. Donné seul, à 5 g. par jour, il donne 20 % de succès. Nous pensons qu'on peut l'utiliser à des doses beaucoup plus fortes sans inconvénient, même dans le traitement ambulatoire. Associé aux grands lavages, le 1399-F donne 80 % de résultats favorables.

C. — Colibacillozes.

Kenny traite par le sulfamide les infections à colibacilles. Voici quelques observations ayant trait aux infections colibacillaires.

OBSERVATION XIX.

(MARAUN, HUBER, MEYER ZU HÖRSTE et OPITZ, *D. M. W.*, 1937.)

Il s'agit d'une observation portant sur 100 cas de pyurie colibacillaire. La guérison est obtenue dans tous les cas dans un délai de 8 à 14 jours. Les quelques récurrences qui sont survenues ont guéri assez vite par la reprise de la médication. On continue le traitement jusqu'à ce que deux cultures successives restent stériles. Les auteurs utilisent le Prontosil acide, dont la résorption serait plus rapide. Pour cela, ils ajoutent VI gouttes de HCl dilué par pilule de 0 g. 30. Chez le nourrisson, on donne une pilule en 3 ou 4 fois par jour. Chez l'enfant, 3 pilules par jour. Ceci pendant les 2 premiers jours, puis on diminue la dose de la moitié ou des deux tiers les jours suivants.

OBSERVATION XX. (MARAUN, HUBER, *D. M. W.*, 1937.)

Il s'agit d'un enfant de 12 ans qui présente des frissons, une fièvre à type septicémique. La rate est augmentée de volume. Leucocytose à 30.000. L'hémoculture révèle une colibacillémie. Une ponction de la rate donne des colibacilles. Grande fièvre après l'intervention; état général très mauvais. On injecte par voie intramusculaire 5 cm³ de Prontosil soluble à 2,5 %, chaque jour, pendant deux semaines. Puis on donne 1 g. par jour *per os*. La guérison complète est obtenue en 3 semaines.

OBSERVATION XXI. (NAAMÉ, *Rev. de path. comp. et d'hyg.*, mai 1937.)

Il s'agit d'une femme qui a subi une hystérectomie pour épithélioma du col. Elle présente de la colibacilliose avec pertes malodorantes et grand amaigrissement. Amélioration locale et générale rapide par la prise de 1 g. 20 de Rubiazol par jour.

OBSERVATION XXII. (TÜRCK, *D. M. W.*, 1936.)

Türk observe 19 cas de pyélocystite à colibacilles, dont 3 gravidiques. Il donne 0 g. 90 de Prontosil par jour, en 3 fois. Après six jours, les urines sont stériles.

OBSERVATION XXIII. (D^r X., Paris.)

Malade soigné pour entéro-colite. Les urines renferment de nombreux colibacilles. Température à 39°2. On donne 2 comprimés de 1162-F à 0 g. 30. Le lendemain, une cystite se déclare. On donne alors 1 g. 50 de para-amino-benzyl-sulfamide par jour asso-

cié à l'argent colloïdal. Ceci pendant 4 jours. Le 5^e jour, plus de colibacilles dans les urines. On donne alors seulement 0 g. 90 quotidiennement pendant 3 jours. La guérison est définitive.

OBSERVATION XXIV. (MEAVE, KENNY et COLL, *Lancet*, 1937.)

Il s'agit d'une observation de 46 colibacilloses, les unes gravidiques, les autres du post-partum, ou se produisant chez des sujets venant de subir une intervention gynécologique. Guérison dans tous les cas par le sulfamide *per os*.

D. — *Mélitococcies*.

Les organo-soufrés ont été employés dans le traitement de la mélitococcie, soit seuls, soit associés aux traitements antérieurs. En voici quelques observations :

OBSERVATION XXV. (*Soc. méd. et sc. méd.*, 25 nov. 1936.)

Il s'agit d'un cas étiqueté primitivement paratyphoïde. Le diagnostic de mélitococcie est ensuite posé. Le 21^e jour de la maladie, on prescrit 4 comprimés de Rubiazol (0 g. 80). La température tombe à 37°. On n'emploie aucun autre médicament. La maladie guérit lentement, mais progressivement, sans ondulation fébrile ni séquelle.

Crouès (*Lyon médical*, 1936) observe 7 cas de mélitococcie à séro-diagnostic positif, à tableau clinique grave. Il donne le traitement suivant pendant 9 jours : le 1^{er} jour, 4 fois 1 cm³ de sérum de Rauque et Senes; le 2^e jour, 8 comprimés de Rubiazol (1 g. 60); le 3^e, 1 cm³ de sérum; le 4^e, 8 comprimés de Rubiazol; le 5^e, 8 comprimés de Rubiazol; le 6^e, 1 cm³ 5 de sérum; le 7^e, 8 comprimés de Rubiazol; le 8^e, 8 comprimés de Rubiazol; le 9^e, 1 cm³ 5 de sérum. Du 10^e au 16^e jour, il fait prendre le matin une ampoule buvable d'hémophylaxine mélitococcique. Tous les malades guérissent sans séquelles dans un délai moyen de 3 à 4 semaines, mais pouvant varier de 2 semaines à 43 jours. Le Rubiazol est continué à petites doses quelques jours après la guérison.

Berthaux et Gourdaud (*Soc. de méd. des hôp.*, 1936) obtiennent une amélioration rapide de plusieurs cas de mélitococcie

avec des doses de 1 g. de sulfamido-chrysoïdine *per os* en 4 fois, associé à l'injection intraveineuse de 20 cm³ à 0,25 % quotidiennement. Guérison clinique parfaite en dix jours, mais l'hémoculture reste positive.

E. — Méningococcies.

Le méningocoque semble être particulièrement sensible au 1162-F. F. F. Schwentker, S. Gilman et Ph. Long ont traité par le sulfamide 11 cas de méningite de gravité variable. La médication a été injectée sous forme d'une solution à 0,8 % dans du sérum physiologique et administrée par voie intrarachidienne et sous-cutanée. On injecte par voie rachidienne de 10 à 30 cm³ de la solution, après avoir pratiqué une soustraction de L. C.-R. dépassant de 5 à 10 cm³ la quantité de liquide à injecter. En même temps, on pratique des injections sous-cutanées au taux de 2 g. 50 du médicament pour un malade de 60 kg. Les injections sont répétées toutes les 12 heures pendant les 2 premiers jours, puis, ensuite, une fois par jour jusqu'à guérison complète. Celle-ci est souvent très rapide, les germes microbiens disparaissent parfois dès le 3^e jour. Les injections sous-cutanées seront prolongées un peu plus longtemps que les intrarachidiennes. Sur 11 cas, 1 seul décès (encéphalite et pneumonie). Tolérance constante parfaite à la médication.

Tiffeneau et Meyer estiment que la prise de sulfamide par voie buccale constitue le meilleur traitement prophylactique des méningococcies.

Weill-Hallé, Meyer, Tiffeneau, ont rapporté 1 cas de guérison d'un enfant de 13 mois atteint de méningite à méningocoques B. L'enfant reçut 1 g. 50 de sulfamide par jour. La défervescence se fit en 24 heures, la clarification et la stérilisation du L. C.-R. en 48 heures.

Mlle D. Kucerova joint à la sérothérapie, presque toujours inefficace chez le nourrisson, l'injection intramusculaire de 1162-F. Sur 3 cas, 1 décès (broncho-pneumonie à l'autopsie). 1 cas suivi de guérison ne fut traité que par le sulfamide.

MURAZ (*Pr. méd.*, 16 juill. 1938) traite avec succès la méningite cérébro-spinale par le Rubiazol et le 1162-F associés, *per os* et par voie parentérale.

OBSERVATION XXVI.

(ARMAND-DELILLE, LESTOQUOY, *Pr. méd.*, 27 oct. 1937.)

Il s'agit d'un enfant de 4 ans atteint de méningite cérébro-spinale à méningocoques B. On le traite uniquement par le 1162-F *per os*, à fortes doses, pendant 3 jours. Au bout de 36 heures le L. C.-R. purulent, contenant des méningocoques, est devenu stérile et presque clair. Après 4 jours, la clarification est totale.

Le pneumocoque est sensible au 1162-F, et plus encore au 1399-F.

OBSERVATION XXVII.

(TIXIER, ECK et GROSSNARD, *Soc. de péd.*, 15 mars 1938.)

Il s'agit d'un enfant de 10 ans atteint de méningite à pneumocoques du type T. 3 jours après le début de la maladie, il reçoit quotidiennement 3 g., puis 4 g. de sulfamide. Le traitement est prolongé 10 jours. En 48 heures, le L. C.-R. fut stérilisé, la température tomba de 41°2 à 37°5.

F. — Affections à germes indéterminés.

Dans la thérapeutique d'affections à germes non définis, on obtient parfois quelque succès.

OBSERVATION XXVIII. (BLISS et BAAR, *Méd. J.*, 1937.)

Observation portant sur 6 cas d'adénite cervicale avec cellulite chez des enfants ayant présenté 10 à 14 jours auparavant une angine assez sérieuse. Dans 1 cas (enfant de 6 ans) qui reçut 9 g. de Prontosil album en 4 jours, la guérison fut totale sans intervention chirurgicale en une semaine. Les 5 autres furent opérés et reçurent le même traitement chimiothérapique. La guérison fut obtenue en 10 jours.

OBSERVATION XXIX (FLOCH, *Bull. Soc. path.*, 12 févr. 1936.)

Il s'agit d'une femme qui, il y a de nombreuses années, à la suite d'un accouchement compliqué de phlegmatia alba dolens, a fait un éléphantiasis d'une jambe. Elle reçoit 6 à 8 comprimés de Rubiazol par jour pendant une semaine. Guérison complète.

OBSERVATION XXX (Id., *ibid.*).

Femme présentant une quatrième poussée de lymphangite typique. Elle reçoit 8 comprimés par jour de Rubiazol. La lymphangite disparaît en laissant place à une phlébite d'évolution classique.

OBSERVATION XXXI. (D^r DENIS, Hôp. Saint-André.)

Femme de 33 ans qui présente une deuxième poussée d'endocardite associée à une myocardite. Arythmie et signes de maladie mitrale. Température à 39°; pouls à 112. Le salicylate est inefficace. On donne de la digitaline et 6 comprimés de 0 g. 30 de 1162-F pendant 2 jours, puis 4 comprimés les 2 jours suivants et enfin 2 comprimés. On associe alors pendant 3 jours 1162-F et 46 RP, puis on continue la lysococcine seule. Il se produit dès le 3^e jour du traitement une chute de la température; la tachycardie diminue; l'état général s'améliore; mais les signes mitraux d'auscultation et l'arythmie persistent.

Signalons enfin que Barer obtient de beaux résultats par l'emploi du 1162-F dans les bacilluries et pyélonéphrites post-typhoïdiques.

Les échecs du traitement par les sulfamides n'ont pas fait l'objet de nombreuses publications : ce qu'on publie, ce sont les succès, les incidents et les accidents. Le pourcentage des échecs ne peut guère être connu que par les statistiques.

VI. — *Echecs et accidents.*

Nous avons pu réunir quelques observations originales d'échecs plus ou moins complets.

OBSERVATION XXXII.

M. Y..., à Reignac-de-Blaye (Gironde), homme de 54 ans atteint de phlébite du membre inférieur gauche. Traité par le citrate de soude et le Rubiazol (6 comprimés par jour, soit 1 g. 20). Plusieurs petits infarctus sans gravité. L'évolution de la maladie n'est nullement influencée par le médicament.

OBSERVATION XXXIII. (D^r DENIS, Hôpital Saint-André.)

Femme de 47 ans qui entre à l'hôpital parce qu'elle est très faible et qu'elle tousse depuis 15 jours. L'examen clinique et

radiographique permet de diagnostiquer un abcès du sommet du poumon droit. La température oscille autour de 38°. La malade prend 4 comprimés de Pulmorex par jour. Au bout de 15 jours, la température subit de fortes oscillations, et le 17^e jour il se produit une vomique qui se répète les trois jours suivants. On cesse le Pulmorex et on donne à la place 4 comprimés par jour de 109 M (phényl-sulfamide). Le 20^e jour, la température se stabilise autour de 38°, l'expectoration devient plus claire. Les 21^e et 22^e jours, la température remonte brutalement à 39°6; la malade est extrêmement fatiguée; les bruits du cœur sont étouffés. On interrompt le traitement sulfamidé. Dès le lendemain la température retombe à 38°4. On instaure alors un traitement à l'Ouabaine et au vaccin de Weil et Dufour qui améliore son état.

OBSERVATION XXXIV.

(Due à l'obligeance de M. le D^r MAGENDIE, auquel nous renouvelons ici nos remerciements.)

Cette observation ne constitue pas un échec, mais témoigne d'une intolérance typique aux sulfamides.

Il s'agit d'une femme de 34 ans, vue le 14 février 1938 pour métro-annexite légère. Amaigrissement. Asthénie. Dans les antécédents, on ne relève ni accouchement ni fausse couche. Depuis 4 mois, douleurs violentes avec vomissements et fièvre à 38°2 à chaque période menstruelle. Traitement par le repos, les injections, les ovules. Au bout d'un mois, amélioration nette de l'état général et des douleurs, mais les glaires cervicales persistent. Avant de pratiquer la diathermo-coagulation, on veut essayer la chimiothérapie.

On administre 6 comprimés de 1162-F à 0 g. 30 par jour pendant 7 jours. Au 40^e comprimé, la malade, qui vaquait à ses occupations et ne suivait aucun régime particulier, est prise de soif vive, de brûlures d'estomac, puis de diarrhée profuse qui dure 48 h. On lui avait ordonné un repos de 15 jours après la première série de sulfamide, et elle devait en faire une deuxième.

Dès le 2^e comprimé de la deuxième série, puis après les 15 jours de repos, son visage se congestionne, les yeux piquent et sont rouges, la vue se trouble. La diarrhée reprend, ainsi que les brûlures d'estomac. Elle a des douleurs à l'anus avec apparition d'hémorroïdes. La fièvre apparaît et monte à 39°.

Tout s'arrange en quelques jours après cessation du traitement. Elle se repose pendant 6 jours et veut reprendre la médication.

Dès le 1^{er} comprimé, elle se congestionne de nouveau, sa vue se trouble. Trois heures après, elle éprouve des douleurs intenses dans les cuisses et dans les jambes. La température est montée à 38°. Elle reste 3 à 4 jours très fatiguée, sans manger. Les troubles disparaissent, et le traitement est définitivement interrompu.

La malade, revue le 8 mai 1938, est en excellent état. Les douleurs du bas-ventre et les glaires cervicales ont disparu. L'aspect du col est subnormal.

OBSERVATION XXXV.

M. Z..., à Cavignac (Gironde). Blennorragie aiguë datant de 6 jours. On donne 2 g. 40 de 1162-F par jour comme unique thérapeutique. Le malade est mis au repos. Amélioration progressive en 4 ou 5 jours. Puis, brutalement, apparition de vomissements, de brûlures d'estomac, de diarrhée. Le malade s'alite. On croit à une affection intercurrente, et le traitement est continué. La température monte à 41°; une angine apparaît, accompagnée de douleurs rhumatoïdes dans l'épaulé gauche. On cesse alors l'administration du sulfamide et on institue un traitement symptomatique des troubles gastro-intestinaux. Dès lors, après une phase stationnaire de 3 jours, pendant laquelle des phénomènes généraux intenses persistent, tout rentre dans l'ordre en une dizaine de jours. L'écoulement, qui avait à peu près cessé pendant cette période, reprend, mais il est à peine louche et peu abondant. Une tentative de reprise du traitement sulfamidé fait réparaître les vomissements et la diarrhée, mais sans température. Le malade est mis alors aux grands lavages.

INTOLÉRANCE. — Ces deux observations ouvrent le chapitre de l'intolérance aux dérivés organo-soufrés.

Vermelin et Hartmann (*Bull. Soc. de gynécol.*, 18 déc. 1935), citent 5 cas où la sulfamido-chrysoïdine a été employée par voie intraveineuse. 4 fois des accidents graves se sont produits, dus non à la toxicité du médicament, mais à des phénomènes de choc.

Sézary et Friedman (*Soc. des hôp. de Paris*, 24 juin 1936) observent chez un malade l'apparition de crises nitritoïdes survenant régulièrement après chaque ingestion d'une dose même faible de Rubiazol. Il ne s'agit d'ailleurs pas là d'intoxication, mais d'hypersensibilité démontrée par ce fait

qu'une dose d'un centigramme suffit à provoquer chez le malade en question des malaises très nets.

Horowitz et Sézary (*Soc. méd. des hôp.*, 8 mai 1936) ont publié l'observation d'une intolérance professionnelle chez un ouvrier causée par le Rubiazol. Les troubles consistent en un eczéma survenu brusquement, après un mois et demi de travail aux laboratoires du Rubiazol. Ses mains étaient humectées constamment par le Rubiazol liquide. 4 autres ouvriers sur 17 faisant le même travail ont présenté un eczéma analogue. Ces 5 malades ont présenté une épidermo-réaction positive à la dose de 12 cg. 5 de Rubiazol. Après cessation de son travail, l'ouvrier a vu guérir son eczéma.

Touranie et Durel (*Soc. méd.*, 13 janv. 1938) ont observé un cas d'agranulocytose après absorption de 49 g. de sulfamide. La leucocytose était tombée à 4.000, avec disparition des polynucléaires. La transfusion sanguine et les injections intraveineuses de charbon végétal activé ont amendé les accidents.

ACCIDENTS. — Ravina (*Pr. méd.*, 2 mars 1938) étudie en détail les accidents dus aux sulfamides. Dès mai 1932, Long et Bliss ont observé chez des malades traités au para-amino-benzéno-sulfamide des phénomènes d'anorexie, des nausées, des vomissements, des signes d'irritation du tractus urinaire et surtout de la cyanose avec méthémoglobinémie ou sulfhémoglobinémie. Ces troubles s'étaient accompagnés de fièvre et s'étaient amendés par cessation de la médication.

Kohn a rapporté un cas d'anémie hémolytique chez un enfant ayant présenté une angine et une otite à streptocoques hémolytiques; une tentative faite pour reprendre la médication fut suivie d'une poussée thermique avec agitation.

Bucy a signalé un cas de névrite optique qu'il attribue au sulfamide. D'autres auteurs ont observé de la céphalée, des vertiges, de la torpeur.

Eruptions. — Minville et Archinard ont constaté chez plusieurs malades ayant reçu de fortes doses, l'apparition d'une

éruption vésiculeuse siégeant uniquement sur les zones découvertes de la peau et favorisée par une exposition prolongée au soleil.

Anémie hémolytique. — Harvey et Janaway ont vu se développer 3 cas d'anémie hémolytique, dont 2 au cours d'une angine et 1 pendant le traitement d'une méningite à méningocoques. Le pronostic de ces anémies est très bénin.

Agranulocytose. — L'agranulocytose due au sulfamide eut une issue fatale dans 1 cas observé par Young et dans 2 autres cas rapportés l'un par Borst, l'autre par Model.

En résumé, le sulfamide semble parfaitement susceptible de troubler l'érythropoïèse et l'hématopoïèse, mais, quoi qu'il en soit, les modifications sanguines n'apparaissent qu'après un traitement prolongé et intensif et chez des sujets débilités, anémiques ou âgés.

Acidose. — Le 1162-F a été également accusé de provoquer l'acidose. On trouve surtout une baisse de la R. A. chez les sujets traités à doses fortes et qui se fatiguent pendant le traitement (Thèse Destombes, Bordeaux, 1938).

Méthémoglobinémie. — La méthémoglobinémie, qui se traduit par une cyanose plus ou moins accentuée, s'observe chez des sujets à foie déficient (Pavidowidowicz).

Sulphémoglobinémie. — La sulphémoglobinémie qui se produit parfois est due à l'administration simultanée de sulfamide et de sulfates ou de composés sulfurés.

La sulphémoglobine peut être trouvée plus de 6 semaines après le traitement, sans administration de sulfates. (Réduction d'un composé sulfuré dans l'intestin, par stase et fermentations [?]).

La méthémoglobinémie, au contraire, disparaît en 24 heures.

Cyanose. — Du point de vue clinique, c'est la cyanose qui est le symptôme le plus constant : elle est souvent accompagnée de nausées, de migraines et de douleurs abdominales.

Il faut enfin que nous rapportions les accidents extrêmement graves qui se sont produits récemment aux Etats-

Unis. A l'hôpital de Tulra, après administration d'un élixir de sulfamide, 64 décès se produisirent. L'expérimentation montra que la toxicité de l'élixir n'était pas due au sulfamide, mais à une forte proportion de diéthylène-glycol entrant dans sa composition.

Troubles de la spermatogénèse. — A. Jaubert et Ch. Motz, les premiers, puis P. Barbellian et F. Torrès, ont montré que la spermatogénèse est diminuée par les sulfamides, même à dose moyenne (2 g. 50 par jour pendant 6 jours). Dans 69 % des cas, elle est abaissée de plus de moitié; dans 36 % des cas, elle est ramenée à $\frac{1}{3}$ de sa valeur primitive. Toutefois, dans la plupart des cas, et bien qu'une notable diminution se maintienne, le nombre des spermatozoïdes a tendance à remonter après l'élimination du médicament.

TRAITEMENT DES ACCIDENTS. — En cas d'accidents toxiques, la technique suivante doit être suivie.

Les effets toxiques légers cessent par la réduction des doses. Les accidents de gravité moyenne guérissent généralement par la diminution des doses ou par l'administration discontinuée du médicament.

En cas d'accidents graves, il faut cesser immédiatement la médication et favoriser l'élimination par de fortes doses de liquide.

Les transfusions de sang sont indiquées dans les cas d'agranulocytose ou d'anémie. L'acidose sera améliorée par le bicarbonate de soude.

En cas de sulfhémoglobinémie, les injections de solutions salées et glucosées amènent souvent une amélioration rapide. La transfusion du sang est efficace, tandis que l'oxygénothérapie est totalement inactive, alors qu'elle est un traitement de choix dans la méthémoglobinémie.

L'anémie, enfin, guérit en général rapidement par les transfusions de sang citraté.

CONCLUSIONS

Du point de vue expérimental, chez les souris, les organo-soufrés les plus actifs sont ceux dont l'index de maniabilité (I. M.) :

$$\frac{\text{Dose minima efficace}}{\text{Dose maxima non toxique}}$$

s'éloignent le plus de l'unité.

L'antistreptococcique le plus puissant sera le 1399 F, dont le I. M. = $1/800$; et le plus puissant antigonococcique sera le Girard 62, dont le I. M. = $1/10$.

II. — Du point de vue prophylactique, le 1399 F, le 1162 F, la carboxy-sulfamido-chrysoïdine à une dose égale aux deux tiers de la dose thérapeutique assurant une protection sérieuse contre le streptocoque et le méningocoque.

III. — Du point de vue thérapeutique :

A. Dans les streptococcies sont surtout indiqués le 1399 F et la carboxysulfamido-chrysoïdine.

B. Dans les gonococcies, si le malade peut rester au repos, le meilleur dérivé est le 1162 F. La thérapeutique ambulatoire sera assurée à moins de risques par le 1399 F, le 46 RP et le 40 RP. Dans tous les cas, on associera les grands lavages à la chimiothérapie.

C. Dans les méningococcies, le dérivé qui semble le plus actif est le 1162 F.

D. Dans les pneumococcies, c'est le 1399 F qui possède l'action la plus certaine.

IV. — En raison de l'index de maniabilité très proche de l'unité de certains dérivés tel que le 1162 F, il serait souhaitable que la vente de ces produits soit réglementée.

Néanmoins, les organo-soufrés constituent une thérapeutique digne d'être retenue dans certaines affections à streptocoques, telles que l'érysipèle, dans les gonococcies et dans la méningite cérébro-spinale de l'enfant.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et, s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes; si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

VU, BON A IMPRIMER :

Vu : *Le Doyen,*

PIERRE MAURIAC.

Le Président,

J. CARLES.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Bordeaux, le 25 novembre 1938.

Le Recteur de l'Académie,

G. BOUSSAGOL.

BIBLIOGRAPHIE

- ANDERSON. — *J. A. M. A.*, 108, 1591-2, 8 mai 1937.
- ANGHELESCU. — *Klin. Wchnschr.*, 16, 203, 6 févr. 1937.
- ANSELM. — *D. Med. Wchnschr.*, 61, 264, 15 févr. 1935.
- ARNOLD. — *Ann. int. méd.*, 10, 1198-1204, févr. 1937.
- BADOLLE, DUBOIS. — *Lyon méd.*, 159, 335, 21 mars 1937.
- BARANOWSKA. — *P. G. Lekarska*, 28 févr. 1937.
- BASMAN, PERLEY. — *Journ. péd.*, 11, 212, août 1937.
- BERGER. — *Klin. Wchnschr.*, 16, 53, 9 janv. 1937.
- BERNSTEIN. — *Journ. péd.*, 11, 198, août 1937.
- BETHOUX, GOURDON. — *Bull. Mém. Soc. méd. de Paris*, 53, 678, 24 mai 1937.
- BLISS et LONG. — *Bull. Johns. Hopk. Hosp.*, 60, 149, 1937.
- BLOCH-MICHEL, CONTE. — *Pr. méd.*, 44, 1583, 10 oct. 1936.
- BORST. — *Lancet*, 1, 1519, 26 juin 1937.
- BOVET. — *Schweiz. Med. Wchnschr.*, 67, 288, 3 avril 1937.
- BUTTLE, GRAY. — *Lancet*, 1, 1286, 6 juin 1936.
- CHAMBON, SOLLIER. — *Bull. Soc. péd. Paris*, 34, 261, avr. 1936.
- COLEBROOK, BUTTLE, O'MEARA. — *Lancet*, 2, 1323, 5 déc. 1936.
- COLEBROOK et KENNY. — *Lancet*, 230, 1279, 1936.
- COOPER, GROSS. — *Proc. Soc. Exp. B. et Med.*, 36, 148, mars 1937.
- CRONES. — *Lyon méd.*, 158, 615, nov. 1929.
- DANIELEWICZ. — *P. G. Lekarska*, 31, 32, 8 août 1937.
- DOMAGK. — *D. Med. Wchnschr.*, 61, 252, 15 févr. 1935.
- *Klin. Wchnschr.*, 45, 1585, 31 oct. 1936.
- FEREY. — *Bull. méd. Paris*, 50, 230, 4 avril 1936.
- FINKELSTONE, SAYLIS. — *Lancet*, 2 oct. 1937.
- FLOCH. — *Bull. Soc. P. Ex.*, 29, 165, 1936.
- FORSTREUTER. — *D. Med. Wchnschr.*, 19, 794, 1937.
- FOULIS, BARR. — *Brit. Med. J.*, 27 févr. 1937.
- FOURNEAU. — *C. Soc. biol.*, 122, 258, 1936.
- FRANK. — *Klin. Wchnschr.*, 15, 1563, 24 oct. 1936.
- FRENKLOWA. — *W. Czas. Lek.*, 264, 310, 1937.
- FÜLLER. — *Lancet*, 1, 194, 23 janv. 1937.
- GLEY, GIRARD. — *Pr. méd.*, 1775, 11 nov. 1936.
- HALPERN, MEYER. — *Pr. méd.*, 45, 747, 19 mai 1937.

- HUBER. — *Munch. Med. W.*, 84, 1257, 6 août 1937.
IMHAÜSER. — *Med. Klin.*, 31, 282, 1^{er} mars 1935.
KLEE et RÖMER. — *D. Med. W.*, 61, 253, 15 févr. 1935.
KLOSE. — *D. Med. W.*, 22, 1352, 1936.
KUCHARSKI. — *P. G. Lek.*, 1^{er} août 1937.
LACOMME. — *Soc. Obst. gyn.*, juill. 1936.
LEVADITI et VAISMAN. — *C. Soc. biol.*, 119, 914, 1935.
— *C. Soc. biol.*, 121, 803, 1936.
LEVY-SOLAL. — *Pr. méd.*, 3 juin 1936.
LONG et BLISS. — *South M. J.*, 30, 479, mai 1937.
MERTIUS. — *Arch. Otolaryng.*, 25, 657, juin 1937.
MEYER ZU HÖRSTE. — *Klin. Wchnschr.*, 15, 1602, 31 oct. 1936.
NAAMÉ. — *Rev. P. Comp.*, 37, 578, mai 1935 et 1937.
NITTI et BOVET. — *C. Soc. biol.*, 3 janv. 1937.
PAFFRATH. — *Med. Klin.*, 29, 974, 1936.
PETES et HAVARD. — *Lancet*, 1, 1273, 29 mai 1937.
SALVO et MARTINO. — *Tun. méd.*, 31, 299, juill. 1937.
SCHREUS. — *D. Med. Wchnschr.*, 61, 255, 15 févr. 1935.
SEZARY et FRIEDMAN. — *B. Soc. méd. Paris*, avril et mai 1936.
SEZARY et HOROWITZ. — *B. Soc. méd. Paris*, 767, 1936.
SNODGRASS et ANDERSON. — *Brit. Med. J.*, juill. et déc. 1937.
SNYERS. — *Ann. Soc. méd. Liège*, 101, 13, 1936.
VERMELIN et HARTMANN. — *B. Soc. obst. et gyn.*, févr. 1936.

